



Interleukin-18 の矯正学的歯の移動に対する影響の検討

著者	越智 由美子
号	44
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第734号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00097013

氏 名（本籍）：越 智 由美子

学 位 の 種 類：博 士 （ 歯 学 ）

学 位 記 番 号：歯 博 第 7 3 4 号

学位授与年月日：平成 28 年 3 月 25 日

学位授与の要件：学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科・専攻：東北大学大学院歯学研究科（博士課程）歯科学専攻

学位論文題目：Interleukin-18 の矯正学的歯の移動に対する影響の検討

論文審査委員：（主査）教授 福 本 敏
教授 熊 本 裕 行 教授 山 本 照 子

論文内容要旨

Interleukin-18 (IL-18) は、炎症性サイトカインの 1 つとして知られている。この IL-18 は tumor necrosis factor- α (TNF- α) による破骨細胞形成をアポトーシスへと誘導し阻害することが報告されている。また、TNF- α は矯正学的歯の移動時の機械的負荷によって誘導される破骨細胞形成および骨吸収において重要な役割を果たすことが知られている。このようなことから、IL-18 は TNF- α による破骨細胞形成が関与している矯正学的歯の移動に対して影響を与えるのではないかと考えた。

そこで本研究では、IL-18 がマウスの矯正学的歯の移動に対する影響を検討した。Ni-Ti 製コイルスプリングをマウスの上顎切歯および左側第一臼歯間に装着し歯の牽引を行った。また、上顎臼歯周辺に IL-18 を 1 日おきに注射した。12 日後に歯の移動距離を測定し、矯正学的歯の移動時の圧迫側の tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 陽性細胞を破骨細胞として数えた。結果、IL-18 を投与したマウスでは矯正学的歯の移動が抑制され圧迫側の TRAP 陽性細胞の数も減少した。

次に、TUNEL (TdT-mediated dUTP-biotin nick end-labeling) 染色を用いて矯正学的歯の移動の際の IL-18 によるアポトーシスの誘導を検討した。IL-18 投与マウスにおいては、多数のアポトーシスを起こした細胞が圧迫側で認められた。

IL-12 および IL-18 は、免疫系において相乗的に作用することが多く報告されている。そこで、これら 2 つのサイトカインの矯正学的歯の移動時における歯の移動および破骨細胞形成抑制効果に対する相乗効果を評価した。IL-12 および IL-18 を同時に投与した際、歯の移動および破骨細胞形成を著しく抑制した。

IL-18 は、T 細胞を活性化し細胞性免疫を惹起することが知られている。そこで、IL-18 の矯正学的歯の移動の抑制と破骨細胞形成に T 細胞が関与しているかどうか調べた。マウスの T 細胞を抗 CD4 抗体および抗 CD8 抗体でブロックし、IL-18 の矯正学的歯の移動および破骨細胞形成への影響を検討

したところ、T細胞の有無によるIL-18の抑制作用に影響はなかった。

これらのことから本研究では、IL-18は矯正学的歯の移動および破骨細胞形成を抑制することが明らかになり、その作用はT細胞には関連がないことが示唆された。

審査結果要旨

近年の硬組織研究の進展により、骨芽細胞による骨添加、破骨細胞による骨吸収のメカニズムが明らかとなり、それぞれの細胞分化における分子生物学的な情報も集積されてきた。

Tumor necrosis factor- α (TNF- α)は矯正学的な歯の移動時の機械的な付加により誘導される破骨細胞形成および骨吸収において重要な役割を演じている事が知られている。また、Interleukin-18 (IL-18)は、炎症性サイトカインの1つとして知られており、本分子はTNF- α による破骨細胞形成過程においてアポトーシスを誘導し、破骨細胞形成による骨吸収を阻害することが報告されている。このような背景から、本研究ではIL-18はTNF- α が関与する矯正学的な歯の移動に関して何らかの影響を及ぼしているのではないかと考えた。そこで、IL-18が歯の移動に及ぼす影響を検討する為に、マウスの上顎切歯および左側第一臼歯間にNi-Ti製コイルスプリングを設置し、第一臼歯の近心方向へ矯正力を負荷した後、同部位にIL-18を接種した際の歯の移動距離と破骨細胞分化誘導について検討を行った。その結果、IL-18を投与したマウスにおいては、矯正学的歯の移動が抑制され、圧迫側のtartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)陽性破骨細胞の減少が認められた。次にTdT-mediated sUTP-biotin nick end-labeling (TUNEL)染色を用いて、矯正学的な歯の移動時におけるアポトーシス誘導について検討した結果、IL-18を投与したマウスの圧迫側において、多数のアポトーシスをおこした細胞が多数認められた。

IL-18はIL-12と免疫系において相乗的に作用する事が報告されている。そこでこれら2つのサイトカインの矯正学的歯の移動時における歯の移動量、破骨細胞形成の抑制効果について検討した。その結果、IL-18およびIL-12を同時に投与した際に、歯の移動および破骨細胞形成の著しい抑制効果が認められた。さらに、IL-18はT細胞を活性化し細胞免疫を惹起する事から、IL-18投与による歯の移動および破骨細胞形成におけるT細胞の役割について検討した結果、T細胞の有無によるIL-18による破骨細胞形成抑制には影響が認められなかった。

本研究は、サイトカインを用いて人為的に歯の移動を制御できる可能性を示した研究であり、歯科臨床への応用の可能性も示唆される事から、博士（歯学）の学位論文として相応しいと判断する。